肺高血圧症の新しい治療

小川 愛子 松原 広己

要 旨

1999年に日本で最初の肺高血圧症治療薬が発売され、以後、複数の薬剤が発売されるに至り、肺高血圧症の治療は大きく変貌した。2013年に第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムが開催され、新たなガイドラインが示された。さらに、2014年には、4年ぶりに新たな肺高血圧症治療薬が2剤日本で承認された。本稿では、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する治療薬について、この2剤を中心に概説する。

〔日内会誌 104：1652～1657，2015〕

Key words 肺動脈性肺高血圧症，慢性血栓塞栓性肺高血圧症，一酸化窒素，プロスタグランジン，エンドセリン

はじめに

肺高血圧症には様々な原疾患を背景とする病態が含まれている（表1）¹⁾。中でも、第1群の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）と第4群の慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）は、本邦では厚生労働省特定疾患治療給付疾患に指定されている。第2，3，5群については原疾患の治療が主体であるため、本稿では第1群PAHと第4群CTEPHに対する治療について述べる。

肺高血圧症の治療は、近年大きな進歩を遂げており、日本では2010年までに6剤が使用可能となった（図）。2014年には、4年ぶりに新たな肺高血圧症治療薬として、トレプロスチニルとリオシグアトの2剤が承認された（表2）。このうちリオシグアトは、これまで日本では適応

を取得した治療薬が存在しなかった、CTEPHに対する治療薬である。本稿ではこの2剤の肺高血圧症治療薬を中心に、現在承認に向けて準備中の治療薬についても述べる。

1. PAHの治療

1) PAHについて

肺高血圧症は、肺動脈のリモデリングに基づく狭窄・閉塞により肺血管抵抗や肺動脈圧が上昇し、右心不全に至る疾患である。PAHは、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧25 mmHg以上、肺動脈楔入圧15 mmHg以下のものを指す。全く基礎疾患のない特発性PAHや、膠原病や先天性心疾患などに関連するものが含まれる（表1）。本邦における患者数は漸増しており、現在約2,000人である。海外での3年生存率は自然

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター臨床研究部

The Cutting-edge of Medicine；New treatment for pulmonary hypertension.

Aiko Ogawa and Hiromi Matsubara：Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Japan.

表1 肺高血圧症の臨床分類 (文献1より主な疾患のみを引用)

第1群	肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)
1.1	特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH : IPAH)
1.2	遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH : HPAH)
1.4	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH : APAH)
1.4.1	結合組織病
1.4.3	門脈高血圧症
1.4.4	先天性短絡性心疾患
第1'群	肺静脈閉塞性疾患 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH)
第1''群	新生児遷延性肺高血圧症
第2群	左心系心疾患に伴う肺高血圧症
第3群	呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
第4群	慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)
第5群	詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

図 肺高血圧症治療薬とその作用機序

肺高血圧症では、血管拡張・細胞増殖抑制作用を発揮するcAMPとcGMPの産生系であるプロスタグランジン₂と一酸化窒素が減少し、血管収縮・細胞増殖促進作用のあるエンドセリンが増加していることが病態に関与しているとされ、この3系統に対する薬剤が開発されている。2010年までに日本で使用可能となったものを赤、2014年使用可能となったものを緑で示す。リオシグアトは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対してのみ承認されている。セレキシバグとマシテンタンは2014年12月現在国内未承認である。

表2 肺高血圧症に対する新規治療薬（2014年12月現在）

薬剤名	剤型	対象疾患	承認状況	開発状況
トレプロスチニル	静注，皮下注	PAH	承認	承認
マシテンタン	経口	PAH	未承認	申請中
セレキシバグ	経口	PAH, CTEPH	未承認	第II相試験
リオシグアト	経口	CTEPH	承認	承認
リオシグアト	経口	PAH	未承認	申請中

PAH：肺動脈性肺高血圧症，CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症

予後で約30%，複数の治療薬が使用可能となった現在でも60%台と予後不良とされている。

2) PAHに対する既存の治療薬

PAHでは，酸素療法や抗凝固療法といった支持療法に加え，古典的な血管拡張薬として，急性血管反応試験陽性の特発性PAHの症例ではカルシウム拮抗薬により予後が改善することが示された。その後，①血管拡張作用をもつ一酸化窒素（nitric oxide：NO）産生系の障害，②プロスタグランジン_I₂（PGI₂）の低下，③血管収縮作用をもつエンドセリンの増加，の3つの要因が明らかとなり，それぞれに介入する治療薬が開発されてきた（図）。日本では1999年にベラプロスト，エポプロステノール（epo）の2剤が初めて使用可能になり，以後，2005年ボセンタン，2008年シルデナフィル，2009年タダラフィル，2010年アンブリセンタンと新たな治療薬が相次いで登場し，複数の薬剤の中から治療薬の選択が可能となった。日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドラインでは，これらを単剤で開始し，効果が不十分な場合には他系統の薬剤を追加することが推奨されている¹⁾。

2. PAHに対する新たな治療薬

1) トレプロスチニル

トレプロスチニルはPGI₂誘導体であり，肺お

よび全身の動脈に対する血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。2002年の発売以来，世界30カ国以上で承認されている。日本では2014年3月にPAHに対して製造販売承認を受けた。PGI₂の化学構造を改変したため，消失半減期が長いこと，常温下での溶液安定性が高いこと，製剤が液体であり短時間で簡便に薬剤調整ができること，などの特徴があり²⁾，同効薬のepoと比較すると患者の負担を軽減できる。小型ポンプを用いて持続投与を行うが，静脈注射のほかに皮下注射も可能である。

12週間の二重盲検化プラセボ比較試験では，トレプロスチニル群で運動耐容能，自覚症状，血行動態が改善した³⁾。平均肺動脈圧はトレプロスチニル群で2.3 mmHg低下，プラセボ群では0.7 mmHg上昇し，2群間で有意差が認められた。第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムで示されたガイドラインでは，World Health Organization（WHO）機能分類3度でClass I（皮下注，吸入），IIa（静注）とされている⁴⁾。WHO機能分類4度についてはエビデンスがないためClass IIa（皮下注，静注，吸入）である。

トレプロスチニルの効果については，皮下注射の場合は，epoと同程度の投与量でepoと同等の長期予後が報告されているが，静脈内投与の場合には，皮下注射と同等の効果をj得るためには2倍以上の投与量が必要とされている⁵⁾。実際に著者らの経験でも，静注epoからの静注置き換え例ではepoの1.5～2倍の投与量が必要で

あったため、力価としてはepoにやや劣る。皮下注射では、注射部位の疼痛のため、epo未使用例で46%が投与中止に至り、epoからの皮下注射切り替え例で67%が静脈内投与への経路変更を要した²⁾。海外では同一部位に留置針を4～8週間留置するのが一般的であり、また、局所麻酔薬や鎮痛薬の局所投与を適宜行うが、日本の治験では3日以内に皮下注射部位を変更するプロトコールであった。静脈内投与の場合には、epoに比べて溶液のpHが低いため、血流感染の危険性が高くなる点にも注意が必要である⁶⁾。

2) セレキシパグ（国内未承認）

セレキシパグは、初めての経口投与可能なPGI2受容体（IP受容体）選択的作動薬である。セレキシパグとその代謝産物はIP受容体に対して選択性が高く、他の受容体を活性化するために起こる嘔気・嘔吐などの副作用が減少すると考えられている。また、PGI2とは構造が異なり、代謝物の半減期は約8時間と長いため、1日2回投与で有効性が維持される。第II相試験では、投与17週後にプラセボ群と比較して肺血管抵抗が約30%減少した⁷⁾。

第III相大規模試験（GRIPHON試験）では、病態悪化/死亡のイベント発生リスクをプラセボ群に比較して39%抑制し、主要評価項目を達成した⁸⁾。80%の症例が経口PAH治療薬投与中であるにもかかわらず、イベントリスクが有意に低下した点が注目される。有害事象は頭痛、下痢、顎痛、嘔気・嘔吐、筋肉痛、顔面紅潮などであった。

セレキシパグは、PGI2経路を活性化する新しいクラスの経口薬として有効性の示された薬剤であり、その実臨床での効果が期待される。2014年欧州医薬品庁、米国食品医薬品局においても承認申請が行われ、国内ではPAH、CTEPHを対象として臨床第II相試験を実施中である。

3) マシテンタン（国内未承認）

エンドセリン受容体AとBの両方に対して拮抗作用をもつデュアルエンドセリン受容体拮抗薬マシテンタンは、先行する同効薬ボセンタンの化学構造を改良し、受容体結合時間が延長し、組織透過性が増強している。

二重盲検プラセボ対照無作為化試験（SERAPHIN試験）において、PAH症例に対する長期投与の有効性が示された⁹⁾。主要評価項目は、治療の開始から複合エンドポイント（死亡、心房中隔裂開術、肺移植、PGI2静注または皮下投与の開始、PAH増悪）の初回発生までの期間であったが、プラセボ群に対して、マシテンタン3 mg群、10 mg群いずれにおいても有意に抑制された。この有効性は、ベースライン時のPAH治療の有無にかかわらず認められた。有害事象としては、頭痛、鼻咽頭炎、貧血が報告されている。低用量で効果があるとされ、ボセンタンで問題となった肝機能障害の発生が少ないことが期待されている。

最新のガイドラインでは、マシテンタンはWHO機能分類2、3度でClass I、WHO機能分類4度でClass IIaとされている⁴⁾。2013年に米国で承認されており、日本では承認申請中である。

3. CTEPHの治療

1) CTEPHについて

第4群のCTEPHでは、器質化した血栓により肺動脈が狭窄・閉塞し、肺高血圧を来す（表1）。発症機序の詳細は不明であるが、急性肺塞栓症の後、肺動脈内に血栓が残存することが一因と考えられている。進行性で、平均肺動脈圧が30 mmHg以上を超える症例では、無治療の場合、予後不良である。

2) CTEPHに対する既存の治療

CTEPHに対する根治療法は、肺動脈から器質化血栓を中膜の一部とともに外科的に除去する血栓内膜摘除術である¹⁾。しかし、手術手技の難易度が高く、術後一部の症例では肺高血圧が持続または再発する。また、器質化血栓が肺動脈中枢部ではなく、末梢部に存在する末梢型CTEPHや、高齢者や併存疾患のある症例では適応とされない。手術不適応とされた症例については、既存のPAH治療薬の有効性が確立しておらず、CTEPHに対する効果的な治療の開発が望まれてきた。

3) CTEPHに対する新たな治療薬 リオシグアト

2014年1月、「外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発したCTEPH」を適応症として、リオシグアトが日本での製造承認を取得した。1回1～2.5 mgを1日3回、経口投与する。

リオシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase : sGC) 刺激薬と呼ばれる、新しい作用機序を有する薬剤である。sGCは心臓や肺に存在する酵素であり、NOの受容体である。sGCがNOと結合することにより、環状グアノシンーリン酸 (cyclic GMP : cGMP) の合成が促進される (図)。cGMPは、血管拡張や細胞増殖・線維化などを調節する重要な役割を持つ。肺高血圧症では内皮機能障害、NOの合成障害により、sGCへの刺激が不十分となる。リオシグアトは、内因性NOに対するsGCの反応性を高める作用と、NO非依存性に直接sGCを刺激する作用によりcGMPの産生を促進することから、NOの産生が低下していると効果を発揮しにくいという既存のPDE5阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)の課題を克服すると期待されている。PDE5阻害薬と併用できないことと、

PDE5阻害薬と同様に硝酸剤との併用が禁忌である点に注意する。

CTEPHを対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (CHEST-1 試験) では、16週後の6分間歩行距離がリオシグアト群で+39 m、プラセボ群で-6 mであり、リオシグアト群で有意な改善を認めた¹⁰⁾。また、副次評価項目のうち、肺血管抵抗が31%減少したほか、WHO機能分類やNT-proBNP濃度も改善した。しかしながら、臨床的な悪化を示すまでの期間については有意な効果は認められず、サブグループ解析では血栓内膜摘除術後の症例におけるリオシグアトの効果は少なかった。主な副作用は、頭痛、消化不良、めまい、低血圧などである。

リオシグアトは海外ではPAHに対しても適応を取得しており、最新のガイドラインでは、WHO機能分類2、3度でClass I、WHO機能分類4度でClass IIaとされている⁴⁾。日本でもPAHに対する効能追加の承認申請が行われている。

おわりに

日本での最初のPAH治療薬発売以来、過去15年の間に肺高血圧症に対する治療は大きく変貌した。様々な治療薬が市場に存在し、今後もさらに新たな薬剤が登場してくることが予想される現在、どの薬剤を、いつ開始し、どのように治療薬を併用していくのかといった疑問に対して、最新のガイドラインでも明確な指針は示されていない。個々の症例の患者背景や病態を正確に把握し、薬剤の投与経路 (内服・吸入・静注)、副作用プロフィール、併用薬の問題、使用経験やコストなどに基づいてファーストラインの薬剤を決定し、症状の経過や副作用の有無をフォローしながら継続的な薬剤の調整 (変更、増量、併用) を行う必要がある。

脚注：本稿の修正中に、第1群も特定疾患に指定された。また、PAHの適応がリオシグアトに追加され、マシテンタンがPAHに対して製造販売承認された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：松原広己；講演料（アクテリオンファーマシューティカルズジャパン，グラクソ・スミスクライン，ファイザー），研究費・助成金（グラクソ・スミスクライン），寄附金（グラクソ・スミスクライン）

文献

- 1) 中西宣文，他：肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf. (参照2014.12)
- 2) 大森庸子，他：肺動脈性肺高血圧症に対するトレプロスチニル水性注射液の臨床評価. *Progress in Medicine* 34 : 333-348, 2014.
- 3) Simonneau G, et al : Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 800-804, 2002.
- 4) Galie N, et al : Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62 : D60-72, 2013.
- 5) Skoro-Sajer N, et al : Treprostinil for pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 4 : 507-513, 2008.
- 6) Rich JD, et al : The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141 : 36-42, 2012.
- 7) Simonneau G, et al : Selexipag : an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 40 : 874-880, 2012.
- 8) http://www.nippon-shinyaku.co.jp/company_profile/news.php?id=2478
- 9) Pulido T, et al : Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369 : 809-818, 2013.
- 10) Ghofrani HA, et al : Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369 : 319-329, 2013.